

Фунгицидная активность опытных образцов ниосомальных антигрибковых гелей

И.А.Базиков¹, А.Н.Мальцев¹, А.Е.Щекотихин², А.Н.Тевяшова³, В.В.Бинатова¹, М.А.Селимов¹

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»,
Ставрополь, Российская Федерация;

²ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева»,
Москва, Российская Федерация;

³ФГБНУ «НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф.Гаузе», Москва, Российская Федерация

Разработаны опытные образцы ниосомальных гелей с антифунгальными веществами. Изучена антифунгальная активность *in vitro* к грибам *Candida albicans*. Инкапсулирование антифунгальных веществ в модифицированные атомами серебра ниосомы увеличивает их противогрибковое действие. Изучение фармакокинетики ниосомальных форм антифунгальных веществ показало, что их концентрация в крови зависит от химических и биофизических свойств самих веществ и скорости взаимодействия ниосом с липидными фазами.

Ключевые слова: антифунгальные вещества, ниосомы, фунгицидная активность, фармакокинетика

Для цитирования: Базиков И.А., Мальцев А.Н., Щекотихин А.Е., Тевяшова А.Н., Бинатова В.В., Селимов М.А. Фунгицидная активность опытных образцов ниосомальных антигрибковых гелей. Бактериология. 2017; 2(3): 21–27. DOI: 10.20953/2500-1027-2017-3-21-27

Fungicidal activity of experimental species of niosomal antifungal gels

I.A.Bazikov¹, A.N.Maltsev¹, A.E.Schekotikhin², A.N.Tevyashova³, V.V.Binatova¹, M.A.Selimov¹

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation;

²D.Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation;

³Gause Institute of New Antibiotics (GINA), Moscow, Russian Federation

Experimental samples of niosomal gels with antifungal substances have been developed. Antifungal activity *in vitro* against *Candida albicans* has been studied. Encapsulation of antifungal substances in niosome modified by silver atoms increases their antifungal activity. The study of the pharmacokinetics of niosomal forms of antifungal substances has shown that their concentration in the blood depends on the chemical and biophysical properties of the substances themselves and the rate of interaction of niosomes with the lipid phases.

Keywords: antifungal substances, niosomes, fungicidal activity, pharmacokinetics

For citation: Bazikov I.A., Maltsev A.N., Schekotikhin A.E., Tevyashova A.N., Binatova V.V., Selimov M.A. Fungicidal activity of experimental species of niosomal antifungal gels. Bacteriology. 2017; 2(3): 21–27. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2017-3-21-27

В настоящее время одной из перспективных стратегий повышения эффективности действия лекарственных препаратов является создание их новых форм с применением методов микрокапсулирования. Ниосомы – это стабильные микроскопические везикулы, образованные одной или несколькими бислойными мембранами различного состава. Широкое применение неионных поверхностно-активных веществ и липидов в конструировании подобных систем обусловлено их биосовместимостью, способностью к биодегра-

дации, а также низкой токсичностью [1, 2]. Разработка антифунгальных ниосомальных гелей может позволить снизить токсические эффекты при их применении, уменьшить оптимальную дозу препарата, а также обеспечить пролонгированное действие лекарственной субстанции в составе ниосом [3]. Снижение проявлений системной токсичности при использовании ниосомальных форм связано в первую очередь с уменьшением пиковой концентрации действующего вещества в крови за счет медленного высвобождения ин-

Для корреспонденции:

Базиков Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

Телефон: (8652) 35-2475

E-mail: bazikov@list.ru

Статья поступила 07.08.2017 г., принята к печати 26.09.2017 г.

For correspondence:

Igor A. Bazikov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Microbiology, Stavropol State Medical University

Address: 310 Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation

Phone: (8652) 35-2475

E-mail: bazikov@list.ru

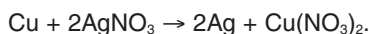
The article was received 07.08.2017, accepted for publication 26.09.2017

капсулята из ниосом вследствие диффузии через мембрану микровезикул и их деструкции под воздействием ферментов организма. Ранее нами сообщалось об оптимизации технологии получения и стабилизации новой анионной полиэтиленгликоль (ПЭГ)-содержащей ниосомальной формы доксорубина и оценке физико-химических свойств полученного ниосомального препарата [4, 5].

Целью нашего исследования явилось изучение физических свойств, фармакокинетики и антифунгального действия опытных образцов ниосомальных противогрибковых препаратов.

Материалы и методы

Получение ниосом и инкапсулирование в них противогрибковых препаратов проводилось по оригинальной технологии [5–11]. Для создания оболочки использовался ПЭГ-12 Диметикон. При конструировании антифунгального ниосомального геля отработывалась также технология серебрения ниосом. Для серебрения ниосом использовали 1М раствор AgNO_3 . Серебро восстанавливали в реакции по следующей формуле:



Для этого реакцию восстановления проводили в химически чистой медной посуде. После образования на стенках медной чашки белого налета остатки жидкости сливали и добавляли суспензию ниосом. Сорбция серебра на ниосомы проходила при ультразвуковой обработке реакционной смеси. Режим озвучивания: частота – 20 кГц, мощность – 200 Вт, экспозиция – 10–15 мин.

Пробоподготовку для изучения физических характеристик опытных образцов ниосомальных противогрибковых препаратов проводили следующим образом: предварительно подготовленные образцы (чистые ниосомы с инкапсулированными противогрибковыми препаратами) растворяли в этаноле, после чего перемешивали до полного растворения и наносили в виде нескольких капель на свежесколотую слюдяную пластину, после чего ее сушили при комнатной температуре в течение 1 ч.

В качестве антифунгальных веществ использовали три препарата: 1) амфотерицин В – противогрибковый антибиотик из группы полиенов, продуцируемый грибом *Streptomyces nodosus*; 2) итраконазол – производное вещества триазола, противогрибковое средство широкого спектра действия, активное в отношении дерматофитов, дрожжевых и плесневых грибов и 3) флуконазол (дифлюкам) – антифунгальный препарат 3-го поколения, производный триазола, активный против различных видов грибов, особенно при системных микозах.

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЖХ) проводился количественный анализ содержания в крови антифунгальных веществ при трансдермальном применении ниосомальных гелей с антимикотиками. Определение антифунгальных препаратов в сыворотке крови экспериментальных животных проводили следующим образом.

1) Для определения концентрации амфотерицина В к 200 мл сыворотки добавляли 800 мл смеси метанол/вода (2:1 v/v). Смесь вортиксировали 1 мин и центрифугировали 10 мин при 4500 об/мин. Супернатант фильтровали через

микрофильтр PVDF (размер пор 220 нм). Использовали колонку С18 150 × 2,1, подвижная фаза 0,01М ЭДТА в воде, рН 5,0 : ацетонитрил в пропорции 60 : 40, время выхода амфотерицина В составило 5,40 ± 0,05 мин.

2) При определении содержания итраконазола 400 мкл сыворотки смешивали с 40 мкл водного раствора ZnSO_4 (20% w/v) (для осаждения белков) и 400 мкл ацетонитрила. Смесь вортиксировали 10 сек и центрифугировали при 9300 г в течение 5 мин. Супернатант фильтровали через микрофильтр PVDF (размер пор 220 нм). Использовали колонку С18 150 × 2,1, подвижная фаза 0,2% триэтиламин в воде, рН 3,0 фосфорная кислота: ацетонитрил в пропорции 40 : 60, время выхода итраконазола составило 6,751 мин.

3) Для определения концентрации флуконазола к 200 мкл сыворотки добавляли 5 мкл изопропилового спирта, смесь вортиксировали. К раствору добавляли 20 мкл 0,1 М NaOH, смесь вортиксировали. В последующем добавляли 1 мл дихлорметана, водный слой удаляли, органический упаривали в токе аргона, остаток растворяли в 1000 мкл подвижной фазы (ацетонитрил: вода 22 : 78 по объему) и фильтровали через микрофильтр PVDF (размер пор 220 нм). Использовали колонку С18 150 × 2,1, подвижная фаза вода: ацетонитрил в пропорции 78 : 22, время выхода флуконазола составило 3,347 мин.

Исследование антифунгальной активности ниосомального геля с антибактериальными препаратами осуществляли диско-диффузионным методом (ДДМ) при изучении чувствительности к ним *Candida albicans*. Предварительно пропитывали бумажные диски ниосомальным гелем с антифунгальными препаратами. Затем их наносили на агаровую чашку Петри с грибами, предварительно подрощенными сплошным поверхностным слоем. Испытание с каждой культурой производили параллельно на трех чашках. Засеянные чашки оставляли при комнатной температуре на 1–2 ч, а затем на 16–18 ч помещали в термостат при 36 ± 1°C вверх дном, чтобы избежать попадания конденсата на поверхность посевов. Ниосомальный гель диффундировал в агар, формируя вокруг диска зону лизиса (угнетения роста) чувствительных к нему грибов *Candida albicans*, четко выделяющуюся на фоне сплошного роста грибов. Величина зоны лизиса определяла степень чувствительности *Candida albicans* к исследуемому препарату. Размер зон лизиса производили с помощью миллиметровой бумаги с точностью до 0,1 мм. Степень чувствительности *Candida albicans* к препаратам в зависимости от диаметра зоны лизиса определяли следующим образом: менее 10 мм – слабая чувствительность; 10 мм – умеренная чувствительность; более 10 мм – высокая чувствительность. Исследовали антифунгальную активность четырех доз каждого вещества в концентрации 5, 10, 15 и 20% активного вещества в ниосомальном геле.

Величины диаметров зон задержки роста микроорганизмов обрабатывались общепринятыми статистическими методами: рассчитывали значения средней арифметической (\bar{X}) и стандартного отклонения среднего (S_x). При оценке достоверности различий между сравниваемыми величинами применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Уровень достоверности различий принимался при $p \leq 0,05$.

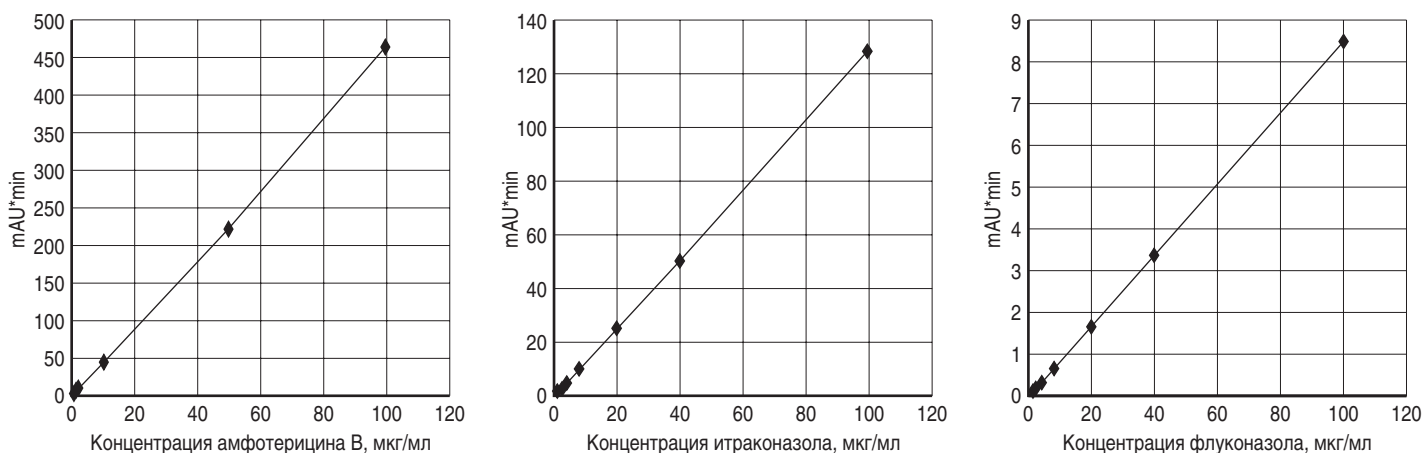


Рис. 1. Калибровочные кривые антифунгальных ниосомальных препаратов.

Результаты и обсуждение

Электронная микроскопия кремнийорганических ниосом позволила установить, что ниосомы – это нановезикулы размером 80–140 нм, состоящие из оболочки в виде нерастворимого в воде двойного слоя неионогенного эмульгатора (ПАВ), представленного группой веществ – диметикон кополиолов (эфир полиэтиленгликоля и полидиметилсилоксановой основы), заключенного внутри капсулы активной фармацевтической субстанции. Толщина стенок ниосомы составила 3,33 нм. Диаметр резервуара для антифунгальных веществ составил до 12 нм (рис. 2). Молекулы полидиметилсилоксановой основы стенок везикул обладали эластичностью, что позволяет направленно высвобождать из нановезикул широкий спектр активных субстанций.

Это мы связываем с наличием функционально активных групп в молекуле 12 диметикона. Ковалентные связи Si-O-Si в гидрофобной части молекулы полидиметилсилоксановой основы обладают большой эластичностью и реакционной способностью, что позволяет осаждать атомы серебра на поверхности ниосом. Диметикон кополиолы представляют

собой гибрид кремния (диметикона) и углерода (полиэтиленгликоля). CH₃ – метильные группы образуют «облако» вокруг атомов Si, что обеспечивает стабильность ниосом. Длина связи Si-O длиннее связи C-C, поэтому молекула ПЭГ – 12 диметикона эластичнее фосфолипидов, используемых при формировании везикул (липосом), и способна образовывать везикулы без значительных энергетических усилий. Длина связи Si-O 1,6 Å (длина связи аналогов ПАВ C-C 1,4 Å), угол связи Si-O-Si составляет 130 градусов, в отличие от 109 градусов связи C-C-C. Связь Si-O-Si вращается и поэтому также обладает большой эластичностью.

Высвобождение антифунгальных веществ происходит постепенно при попадании их в липидную или фосфолипидную среду. Методом ВЖХ проведен количественный анализ содержания в крови антифунгальных веществ, при трансдермальном применении ниосомальных гелей с антимикотиками. Так, изучение фармакокинетики ниосомальных форм антифунгальных веществ показало, что концентрация в крови зависит от химических и биофизических свойств самих веществ и скорости взаимодействия ниосом с липидными фазами (табл. 1, рис. 3).

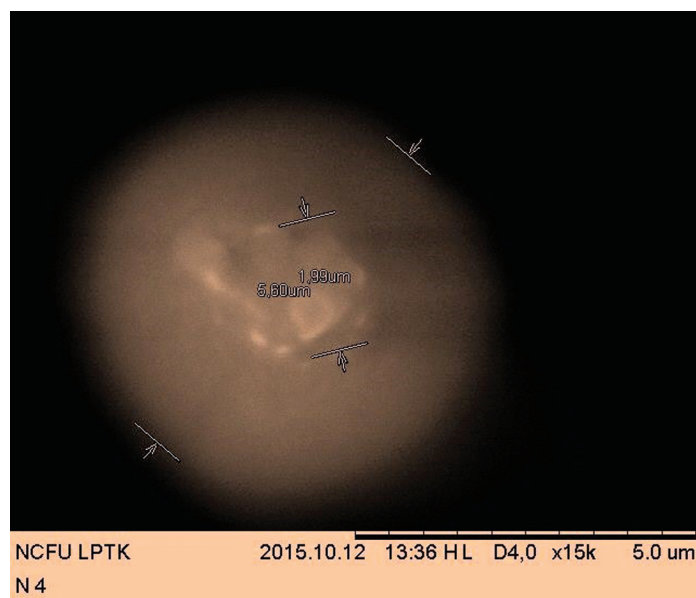
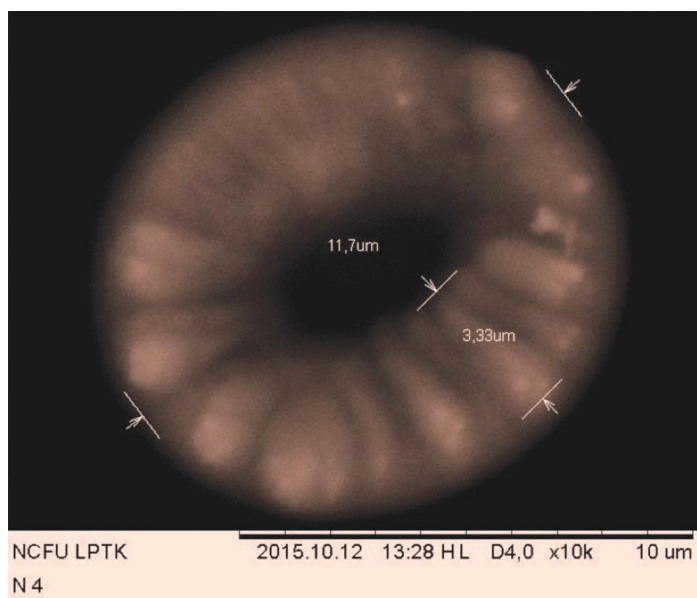


Рис. 2. Электронная микроскопия кремнийорганической ниосомы с включенным в нее амфотерицином.

Таблица 1. Содержание антифунгальных веществ в сыворотке крови экспериментальных животных

Время после нанесения препаратов, ч	Среднее значение AUC	Концентрация, мкг/мл
АмфВ-1		
6	0	–
24	0	–
30	0	–
48	0	–
54	0,206	0,04569
Итрак-2		
6	0,0252	0,01932
24	0,4284	0,32851
30	3,6759	3,56742
48	3,0361	2,32818
54	3,2067	2,45900
Флук-3		
6	0,0490	0,49696
24	0,0498	0,50507
30	0,0476	0,48280
48	0,0468	0,47465
54	0,0563	0,57099

Так, амфотерицин – препарат, относящийся к антибиотикам, хорошо растворим в воде и плохо растворим в липидах и органических растворителях. При трансдермальном его введении в крови появляется на 3-и сутки (табл. 1). Следовательно, ниосомальную форму препарата хорошо использовать для наружного применения. Этим мы предотвращаем негативное воздействие антибиотика на внутренние органы.

Трансдермальное введение ниосомального геля итраконазола обеспечивает максимальную концентрацию препарата в крови через 30 ч после его нанесения на поверхность кожи экспериментальных животных. Следует отметить, что при трансдермальном введении итраконазола высокий уровень его концентрации в крови отмечается на 48-й и 54-й часы после нанесения ниосомальной формы противогрибкового вещества на кожу (табл. 1). Это свидетельствует о том, что при трансдермальном введении инкапсулированного в ниосомы итраконазола снижается частота его введения и, следовательно, количество вещества на курс лечения. Данная методика введения итраконазола позволит снизить затраты на лечение больного, а самое главное, побочные эффекты, в частности негативное влияние препарата на органы пищеварения.

При трансдермальном введении флуконазола его высокая концентрация в крови достигается уже через 6 ч после нанесения препарата на кожу и сохраняется в течение 3 сут. Концентрация флуконазола в крови при этом остается на высоком уровне в течение 54 ч после нанесения на кожу (табл. 1). Это, на наш взгляд, связано со снижением его метаболизации в печени, что также позволяет снижать количество препарата на курс лечения.

Таким образом, инкапсулирование антифунгальных препаратов в ниосомы позволяет снизить побочные эффекты

данных веществ, которые возникают при их введении другими способами. Помимо этого, зная фармакокинетику ниосомальных форм антифунгальных веществ, мы можем регулировать высвобождение и поддержание терапевтических доз препарата в различных областях организма.

Изучение антифунгальной активности ниосомального геля с противогрибковыми веществами показало, что препарат подавляет рост грибов. Так, в отношении *Candida albicans* зона задержки роста для ниосом с антифунгальным веществом амфотерицином в концентрации 5% составила $20,3 \pm 0,11$ мм. В концентрации 10% зона задержки роста составила $13,7 \pm 0,12$ мм. При содержании амфотерицина в ниосомальном геле в концентрации 15% зона задержки роста *Candida albicans* составила $28,8 \pm 0,14$ мм. Зона задержки роста составила для 20% опытного образца ниосомального геля $35,1 \pm 0,16$ мм. Согласно литературным данным, амфотерицин, в зависимости от концентрации, обладает фунгицидной или фунгистатической активностью. Механизм действия препарата включает в себя связывание с клеточными мембранами грибковых стеролов и изменение их проницаемости. Препарат проявляет большую аффинность к эргостеролу, компоненту клеточных мембран грибов, по сравнению с холестерином, компонентом клеток млекопитающих, однако это не исключает возникновения побочных эффектов, связанных с аффинностью к холестеролу. Известно, что препарат активен по отношению к *Candida spp.*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Sporotrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula spp.*, *Mucor mucedo*, *Histoplasma capsulatum*, *Leishmania infantum*. Липосомальная форма амфотерицина быстро поглощается печенью, откуда амфотерицин постепенно высвобождается и транспортируется в почки [12]. Инкапсулирование амфотерицина в кремнийорганические ниосомы позволит снизить его метаболизацию в печени и продлить терапевтическое действие.

Антифунгальная активность ниосом с итраконазолом для концентрации 5% проявлялась в зоне подавления роста диаметром $18,7 \pm 0,05$ мм (табл. 1, рис. 4). Для 10% препарата этот показатель был $25,2 \pm 0,11$ мм. Зона задержки роста *Candida albicans* 15% ниосомального геля итраконазола составляла $37,6 \pm 0,28$ мм и для 20% опытного образца препарата зона задержки роста составила $43,1 \pm 0,17$ мм. Согласно инструкции по применению данного препарата, механизм действия итраконазола связан с ингибированием синтеза эргостерола – важного компонента клеточной мембраны грибов. Препарат используется для лечения микозов, вызванных дерматофитами, дрожжами, аспергиллами и др. При применении итраконазола наблюдается целый ряд побочных эффектов. Так, возможна гепатотоксичность, в том числе острая печеночная недостаточность. Для снижения

Таблица 2. Исследование чувствительности *Candida albicans* диско-диффузионным методом к опытным образцам ниосомального геля с антифунгальными веществами

Ниосомальные препараты	Диаметр зоны задержки роста микроорганизма, мм ($D \pm d$) [*]			
	5%	10%	15%	20%
С инкапсулированным амфотерицином	$20,3 \pm 0,11^*$	$23,7 \pm 0,12^*$	$28,8 \pm 0,14^*$	$35,1 \pm 0,16^*$
С инкапсулированным итраконазолом	$18,7 \pm 0,05^*$	$25,2 \pm 0,11^*$	$37,6 \pm 0,28^*$	$43,1 \pm 0,17^*$
С инкапсулированным флуконазолом	$8,3 \pm 0,02^*$	$16,6 \pm 0,08^*$	$22,9 \pm 0,21^*$	$38,7 \pm 0,29^*$

^{*} $p < 0,05$ – в сравнении с контрольной группой.

токсических эффектов препарата нами предлагается инкапсулирование его в ниосомы, что позволяет снижать его терапевтические дозы и режимы введения.

Зоны задержки роста *Candida albicans* составили $8,3 \pm 0,02$ мм для 5% образца опытного препарата флуконазола, $16,6 \pm 0,08$ мм – для 10% ниосомального геля, $22,9 \pm 0,21$ мм – для 15% опытного образца и $38,7 \pm 0,29$ мм – для 20% образца опытного ниосомального препарата флуконазола (табл. 1, рис. 4). Согласно инструкции по применению, при его приеме внутрь биодоступность препарата составляет 90%. Препарат лишь на 12% связан с белками, хорошо распределяется в органах и тканях: мокроте, моче, слюне, влагалище, цереброспинальной жидкости. До 70% препарата проникает через гематоэнцефалический барьер и накапливается в тканях мозга. Время полувыведения флуконазола равно 30 ч. До 80% препарата в неизменен-

ном виде экскретируется почками. Инкапсулирование флуконазола в кремнийорганические ниосомы позволит удлинить время полувыведения и негативное воздействие на почки.

Таким образом, нами установлено, что опытные образцы разработанных ниосомальных гелей с антифунгальными веществами обладали высокой антифунгальной активностью *in vitro*. Повышение дозы содержания антифунгального вещества в ниосомах выше 15% практически не сказывается на их антифунгальной активности. Инкапсулирование антифунгальных веществ в модифицированные атомами серебра ниосомы увеличивает их противогрибковое действие в результате взаимодействия электростатических сил, возникающих между обладающей отрицательным зарядом клеточной мембраной микроорганизмов и положительно заряженным поверхностным слоем ниосом при ад-

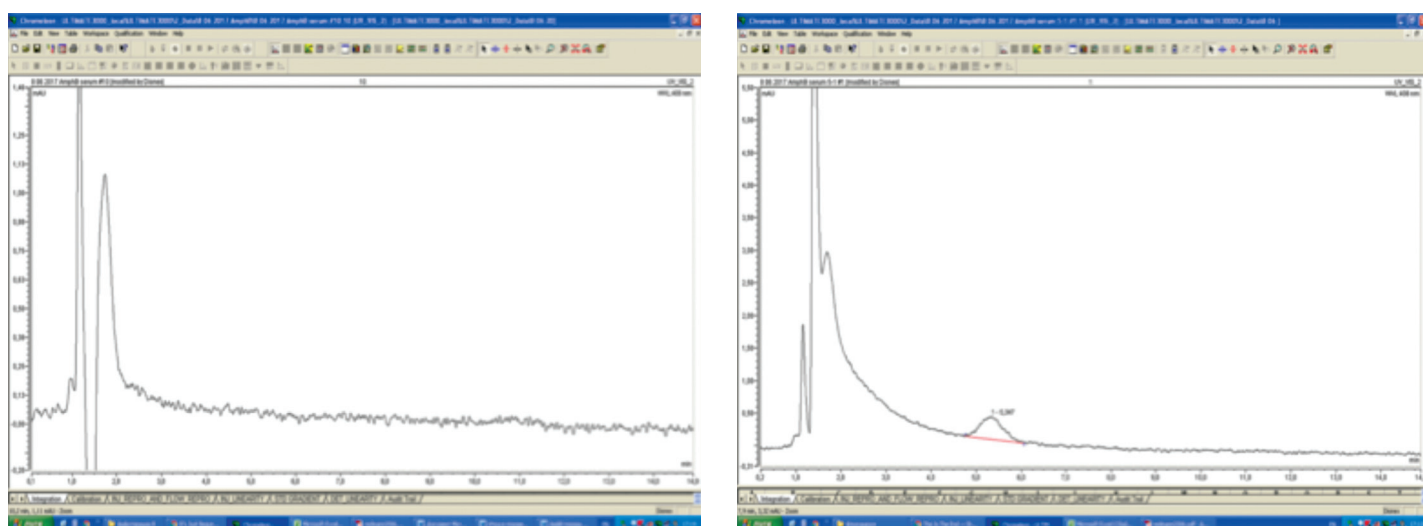


Рис. 3. Графики определения концентрации антифунгальных веществ в сыворотке крови.

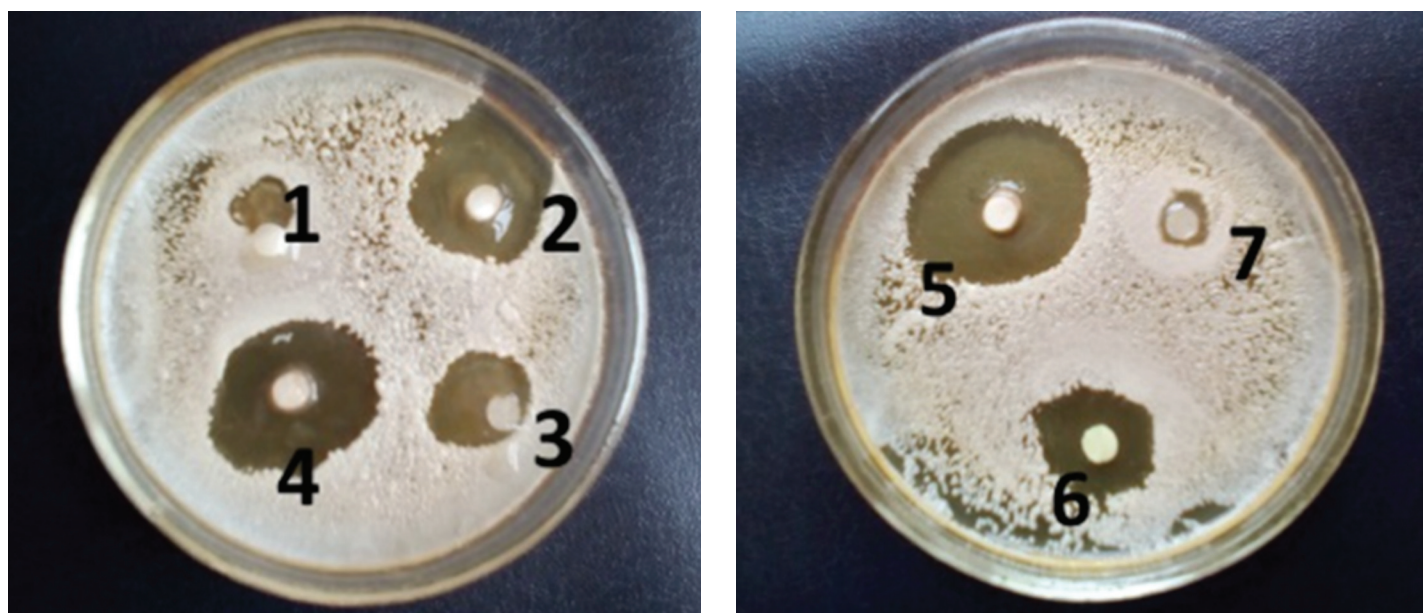


Рис. 4. Зоны задержки роста *Candida albicans* вокруг диска, пропитанного опытными образцами ниосомального геля с антифунгальными веществами. 1 – флуконазол 5 мг/мл (чистые ниосомы), 2 – итраконазол 5 мг/мл (чистые ниосомы) 3 – итраконазол 10 мг/мл (чистые ниосомы), 4 – итраконазол 5 мг/мл (Ag – ниосомы), 5 – амфотерицин 10 мг/мл, 6 – итраконазол 10 мг/мл (Ag – ниосомы), 7 – флуконазол 10 мг/мл (чистые ниосомы).

сорбции серебра на функциональные группы Si–O–Si диметикона. Кроме того, это может связано с ингибирующим воздействием серебра на ферменты дыхания микроорганизмов [13]. Согласно литературным данным, встраиваясь в реакционный центр ферментов, серебро изменяет функциональную активность пептидогликанов. Атомы серебра способны инактивировать некоторые ферменты микроорганизмов посредством связывания с тиольными группами с формированием сульфидов серебра. Атомы серебра также реагируют с амино-, карбокси-, фосфатно- и имидазольными группами ферментов, ингибируя активности глюкозооксидазы, В-галактозидазы, лактат-дегидрогеназы и глутатион-пероксидазы, что приводит к нарушению метаболизма микроорганизмов [13]. Имеются также данные, свидетельствующие об образовании комплексов нуклеиновых кислот с серебром и другими тяжелыми металлами, в том числе с золотом, вследствие чего нарушаются пространственная структура ДНК и, как следствие этого, способность бактерий к делению [13]. Взаимодействие атомов серебра с клеткой носит комплексный многофакторный характер и не ограничивается лишь одним из перечисленных выше механизмов, что увеличивает спектр для использования модифицированных кремнийорганических ниосом. Инкапсулирование антифунгальных веществ как в чистые ниосомы, так и в модифицированные атомами серебра кремнийорганические ниосомы снижает их терапевтические дозы и повышает антифунгальную активность, что приведет к существенному снижению затрат на лечение и, главное, снизит побочные эффекты данных веществ на здоровые органы и ткани.

Литература

1. Базиков ИА, Бейер ЭВ, Лукинова ВВ, Мальцев АН. Сравнительная оценка острой токсичности доксорубина и его ниосомальной формы. Медицинский Вестник Северного Кавказа. 2015;10(4):403-6. DOI: 10.14300/mnnc.2015.10098
2. Базиков ИА, Лукинова ВВ, Мальцев АН, Айтекова СР, Дискаева ЕИ. Взаимодействие ниосомального доксорубина с мембранам клеток. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;1(11):108-10. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11011
3. Базиков АИ, Мальцев АН, Селимов НА, Читанова АД. Физическое характеристики опытного образца антифунгального ниосомального геля с итраконазолом. Проблемы медицинской микологии. 2016;18(2):41.
4. Базиков ИА, Лукинова ВВ, Малинина НИ, Мальцев АН. Изучение механизмов межклеточного взаимодействия ниосомальной формы противоопухолевого препарата доксорубина с плазматическими мембранами. Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). 2016;3(24):34-5.
5. Базиков ИА, Селимов МА, Лукинова ВВ, Малинина НИ. Серебрение разработанных кремнийорганических наноконтейнеров (ниосом) для адресной доставки лекарственных средств. Евразийский Союз Ученых. 2016;3(24):36.
6. Базиков ИА, Лукинова ВВ, Малинина НИ, Мальцев АН. Антимикробная активность модифицированных атомами серебра кремнийорганических ниосом. Евразийский Союз Ученых. 2016;3(24):38.
7. Базиков ИА, Лукинова ВВ, Малинина НИ, Мальцев АН. Патоморфологические изменения роговицы при использовании офтальмологического ниосомального геля «Регенерин» в эксперименте. Евразийский Союз Ученых. 2016;3(24):40.

8. Мальцев АН, Базиков ИА, Малинина НИ. Модификация кремнийорганических ниосом атомами серебра для придания им антимикробной активности. Медицинская профилактика, реабилитация и курортная медицина на рубеже III-го тысячелетия: сборник статей международной научно-практической конференции. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016, 308 с.
9. Базиков ИА, Аксенов АВ, Мальцев АН, Селимов МА, Корниенко АВ, Аксенов АН, и др. Свойства разработанной ниосомальной формы противоопухолевого вещества N-hydroxy-2-(2-(naphthalen-2-yl)-1H-Indol-3-yl)-2-phenylacetamide для лечения глиобластомы. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;11(2):196-9. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11035
10. Базиков ИА, Бейер ЭВ, Мальцев АН, Гоптарева ЕА, Малинина НИ, Селимов МА, Боташева ВС. Исследование кардиотоксичности ниосомальной формы доксорубина. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;11(3):421-5. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11093
11. Базиков ИА, Бейер ЭВ, Мальцев АН, Гоптарева ЕА, Малинина НИ, Боташева ВС, Королькова ВИ. Изучение гепатотоксичности ниосомальной формы доксорубина. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;11(4):525-29. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11124
12. Блажитко ЕМ, Бурмистров ВА, Колесников АП, и др. Серебро в медицине. Новосибирск: Наука-Центр, 2004, 254 с.
13. Lysenkova LN, Godovikov IA, Korolev AM, Danilenko VN, Bekker OB, Mavletova DA, et al. Preobrazhenskaya Synthesis and anti-actinomycotic activity of the thiocyanato derivative of oligomycin A modified in the 2-hydroxypropyl side chain. Macroheterocycles. European Journal of Medicinal Chemistry. 2011;46:423-8.

Reference

1. Bazikov IN, Beyer EV, Lukinova VV, Maltsev AN. Comparative evaluation of acute toxicity doxorubicin and its in niosomes. Medical news of the North Caucasus. 2015;10(4):403-6. DOI: 10.14300/mnnc.2015.10098 (In Russian).
2. Bazikov IA, Lukinova VV, Mal'tsev AN, Aitekova SR, Diskaeva EI. Interaction niosomal doxorubicin cell membranes. Medical news of the North Caucasus. 2016;1(11):108-10. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11011 (In Russian).
3. Bazikov IA, Maltsev AN, Selimov MA, Chitanava AD. Physical characteristics of the prototype niosomal antifungal gel with itraconazole. Problems in Medical Mycology. 2016;18(2):41. (In Russian).
4. Bazikov IA, Lukinova VV, Malinina NI, Mal'tsev AN. Izuchenie mekhanizmov mezhkletochnoho vzaimodeistviya niosomal'noi formy protivopukholevogo preparata doksorubitsina s plazmaticheskimi membranami. Eurasian Union of Scientists (EUS). 2016;3(24):34-5. (In Russian).
5. Bazikov IA, Selimov MA, Lukinova VV, Malinina NI. Serebrenie razrabotannykh kremniorganicheskikh nanokonteinerov (niosom) dlya adresnoi dostavki lekarstvennykh sredstv. Eurasian Union of Scientists (EUS). 2016;3(24):36. (In Russian).
6. Bazikov IA, Lukinova VV, Malinina NI, Mal'tsev AN. Antimikrobnaya aktivnost' modifitsirovannykh atomami serebra kremniorganicheskikh niosom. Eurasian Union of Scientists (EUS). 2016;3(24):38. (In Russian).
7. Bazikov IA, Lukinova VV, Malinina NI, Mal'tsev AN. Patomorfologicheskie izmeneniya rogovitsy pri ispol'zovanii oftal'mologicheskogo niosomal'nogo gelya «Regenerin» v eksperimente. Eurasian Union of Scientists (EUS). 2016;3(24):40. (In Russian).
8. Mal'tsev AN, Bazikov IA, Malinina NI. Modifikatsiya kremniorganicheskikh niosom atomami serebra dlya pridaniya im antimikrobnai aktivnosti [Modification of silicone nios atoms of silver to make them antimicrobial activity]. Medical prevention and rehabilitation: Proceedings of International Scientific-Practical Conference. Stavropol, 2016, 308 p. (In Russian).
9. Bazikov IA, Aksenov AV, Mal'tsev AN, Selimov MA, Kornienko AV, Aksenov AN, et al. Properties of developed niosomal forms of anticancer substances N-hydroxy-2-(2-(naphthalen-2-yl)-1H-Indol-3-yl)-2-phenylacetamide in treatment of gli-

- blastoma. Medical news of the North Caucasus. 2016;11(2):196-9. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11035 (In Russian).
10. Bazikov IA, Beer EV, Maltsev AN, Goptareva EA, Malinina NI, Selimov MA, Botasheva VS. Study cardiotoxicity niosomal forms of doxorubicin. Medical news of the North Caucasus. 2016;11(3): 421-5. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11093 (In Russian).
11. Bazikov IA, Beyer EV, Maltsev AN, Goptareva EA, Malinina NI, Botasheva VS, Korolkova VI. Study of hepatotoxicity of niosomal form of doxorubicin. Medical news of the North Caucasus. 2016;11(4):525-29. (In Russian). DOI: 10.14300/mnnc.2016.11124
12. Blagitko EM, Burmistrov VA, Kolesnikov AP, et al. Serebro v meditsine [Silver in medicine]. Novosibirsk: "Nauka-Tsentr" Publ., 2004, 254 p. (In Russian).
13. Lysenkova LN, Godovikov IA, Korolev AM, Danilenko VN, Bekker OB, Mavletova DA, et al. Preobrazhenskaya Synthesis and anti-actinomycotic activity of the thiocyanato derivative of oligomycin A modified in the 2-hydroxypropyl side chain. Macroheterocycles. European Journal of Medicinal Chemistry. 2011;46:423-8.

Информация о авторах:

Мальцев Александр Николаевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биологически активных веществ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира 310
Телефон: (8652)352475
E-mail: Maltsev7@rambler.ru

Щекотихин Андрей Егорович, доктор химических наук, профессор РАН, заведующий кафедрой органической химии Российского химико-технологического университета им. Д.И.Менделеева
Адрес: 119021, Москва, ул. Б.Пироговская, 11
Телефон: (499)246-0228
E-mail: shchekotihin@mail.ru

Тевяшова Анна Николаевна, доктор химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химической трансформации антибиотиков НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф.Гаузе
Адрес: 119021, Москва, ул. Б.Пироговская, 11
Телефон: (499) 245-3753
E-mail: chulisenator@gmail.com

Бинатова Виктория Васильевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира 310
Телефон: (8652) 35-2475

Селимов Магомед Асланович, кандидат технических наук, ассистент кафедры биотехнологии и клинической биохимии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира 310
Телефон: (8652) 35-2475
E-mail: selimovma@mail.ru

Information about the authors:

Alexander N. Maltsev, Cand. Sc. (Biology), Head of the Laboratory of Biologically Active Substances, Stavropol State Medical University
Address: 310 Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation
Phone: (8652) 35-2475
E-mail: Maltsev7@rambler.ru

Andrei E. Schekotikhin, Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Organic Chemistry D.Mendeleev University of Chemical Technology of Russia
Address: 11 B. Pirogovskaya, Moscow, 119021, Russian Federation
Phone: (499) 246-0228
E-mail: shchekotihin@mail.ru

Anna N. Tevyashova, Doctor of Chemistry, Senior Research Associate, Laboratory of Chemical Transformation of Antibiotics, Institute of New Antibiotics (GINA)
Address: 11 B. Pirogovskaya, Moscow, 119021, Russian Federation
Phone: (499) 245-3753
E-mail: chulisenator@gmail.com

Viktoria V. Binatova, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology, Stavropol State Medical University
Address: 310 Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation
Phone: (8652) 35-2475

Magomed A. Selimov, Candidate of Technical Sciences, Assistant of the Department of Biotechnology and Clinical Biochemistry, Stavropol State Medical University
Address: 310 Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation
Phone: (8652) 35-2475
E-mail: selimovma@mail.ru

Ученые раскрыли тайну распространения генов устойчивости

Выявление источника возникновения генов устойчивости к антибиотикам и способов их распространения сравнивают с поиском нулевого пациента при вспышке заболевания. Гипотеза о происхождении генов устойчивости от микроорганизмов, продуцирующих антибиотики, высказанная около 30 лет назад, все еще не получила прямого доказательства этой передачи.

Исследования, выполненные в Центре биологической устойчивости Novo Nordisk – DTU Biosustain (Технологический университет Дании), впервые показали, что гены устойчивости к антибиотикам происходят из того же места, что и антибиотические соединения, т.е. из группы почвенных бактерий *Actinobacteria*, продуцирующих более ¾ современных антибиотиков и одновременно несущих гены антибиотикоустойчивости.

Изучив последовательность ДНК вокруг генов устойчивости, ученые выяснили, что перенос генов устойчивости осуществляется простым половым процессом с актинобактерией после чего она гибнет.

Этот перенос гена путем переноса назад может в принципе происходить, когда патогены вступают в контакт с актинобактериями, например, на животноводческой ферме или в почве, загрязненной необработанными больничными отходами. Таким образом, патоген может стать устойчивым и подвергнуть опасности жизни человека в процессе инфекции.

Механизм передачи осуществляется следующим образом.

1. Грамотрицательный патоген вводит свою ДНК в актинобактерии посредством конъюгации.
2. Внутри актинобактерий инъецированная ДНК рекомбинирует ДНК-хозяина, содержащую резистентные гены. После того, как *Actinobacterium* умирает, рекомбинантная ДНК высвобождается в окружающую среду.
3. Наконец, инъецированная ДНК может действовать как «склеивающая ДНК» и опосредовать поглощение гена устойчивости обратно патогенам путем естественной трансформации.

Scientists solve 30-year old mystery on how resistance genes spread.

EurekaAlert! Science News [Electronic resource].

URL: https://www.eurekaalert.org/pub_releases/2017-06/tuod-ss3061617.php (accessed: 05.07.2017).